

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 702 953 A2**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:

27.03.1996 Patentblatt 1996/13

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 31/385**

(21) Anmeldenummer: 95112892.5

(22) Anmeldetag: 17.08.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL  
PT SE**

(30) Priorität: 22.09.1994 DE 4433764

(71) Anmelder: **ASTA Medica Aktiengesellschaft  
D-01277 Dresden (DE)**

(72) Erfinder:

- **Hettche, Helmut, Dr.  
D-63128 Dietzenbach (DE)**
- **Rischer, Matthias, Dr.  
D-63477 Maintal (DE)**
- **Sarlikiotis, Werner, Dr.  
D-60316 Frankfurt (DE)**

(54) **Darreichungsformen enthaltend Thioctsäure, oder feste Salze von Thioctsäure mit verbesserter Freisetzung und Bioverfügbarkeit**

(57) Neue, vorteilhafte Darreichungsformen der Thioctsäure und ihrer Enantiomere sowie Salze der Thioctsäure werden beschrieben. Die erfindungsgemäßen galenischen Formulierungen dienen zur Herstellung von Arzneiformen, die den Wirkstoff schneller als bisher freisetzen und die über eine höhere Bioverfügbarkeit verfügen.

**EP 0 702 953 A2**

## Beschreibung

Thioctsäure (=  $\alpha$ -Liponsäure) ist chemisch 1,2-Dithiacyclopentan-3-valeriansäure. Die Herstellung der freien R-Thioctsäure ist beispielsweise in der DE-OS 41 37 773 beschrieben.

Thioctsäure ist Bestandteil des Zellstoffwechsels und wird daher in vielen Pflanzen und tierischen Organismen gefunden. Sie wirkt als eines der Coenzyme bei der oxydativen Decarboxylierung von Pyruvat und anderen  $\alpha$ -Ketonsäuren. Thioctsäure wird seit längerer Zeit bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt, so unter anderem bei Lebererkrankungen, bei Leberschädigungen durch Pilzvergiftung sowie bei diabetischer und alkoholischer Polyneuropathie, einer mit Stoffwechselerkrankungen einhergehenden Veränderung peripherer Nerven.

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen enthaltend Thioctsäure oder feste Salze von Thioctsäure mit verbesserter Bioverfügbarkeit.

Die Erfindung bezieht sich nicht nur auf die racemische Form, sondern ebenso auf die reine (R)- beziehungsweise (S)-Thioctsäure sowie auf Gemische von (R)- und (S)-Thioctsäure mit beliebiger Zusammensetzung.

Von dem reinen optischen Isomeren der Thioctsäure (R- und S-Form, das heißt R-Thioctsäure und S-Thioctsäure) sind im Gegensatz zu dem Racemat das R-Enantiomer vorwiegend antiphlogistisch und das S-Enantiomer vorwiegend antinociceptiv wirksam, wobei die antiphlogistische Wirkung des R-Enantiomeren beispielsweise um einen Faktor 10 stärker ist als diejenige des Racemats.

Die antinociceptive (analgetische) Wirkung des S-Enantiomeren ist beispielsweise um einen Faktor bis 6 stärker als diejenige des Racemats.

Die Enantiomeren stellen daher im Vergleich zu dem Racemat sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

Die Wirkungen sind in EP 427 246 und EP 427 247 sowie im GbM 90 17 987.0 und EP 530 446 beschrieben.

Eine Kombination von Thioctsäure mit Vitaminen ist in EP 572 922 beschrieben.

R,S-Thioctsäure hat einen Schmelzpunkt von 60,5°C. R-Thioctsäure hat einen Schmelzpunkt von 50,6 - 50,7°C.

Beide sind bei 25°C in Wasser zu 12,14 mg/10 ml, in Methanol, Ethanol, Chloroform, Dimethylformamid und n-Octanol zu mehr als 1000 mg/10 ml löslich.

Oral anzuwendende Arzneiformen haben im Vergleich zu Parenteralia üblicherweise einen Preisvorteil, der sich günstig auf die Tagestherapiekosten auswirkt. Die bisherigen Darreichungsformen der Thioctsäure haben jedoch den Nachteil, eine relativ niedrige Bioverfügbarkeit aufzuweisen. Eine niedrige Bioverfügbarkeit bedeutet, daß bei peroraler Gabe der Darreichungsform im Blut eines Probanden oder Patienten im Vergleich zur intravenösen Gabe relativ wenig des unveränderten Wirkstoffs aufgefunden wird. Dies hat zur Folge, daß bei peroraler Gabe die Wirksamkeit der Medikation nicht das Ausmaß erreichen kann, wie es bei der intravenösen Gabe der Wirksubstanz der Fall ist. Es besteht daher die Aufgabe, Darreichungsformen zu entwickeln, die bei guter Lagerstabilität eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Darreichungsformen, deren Bioverfügbarkeit gegenüber denen der bisherigen Darreichungsformen erhöht ist.

Die erhöhte Bioverfügbarkeit wird überraschenderweise dadurch erreicht, indem der Wirkstoff in eine magensaft-resistente Form gebracht wird, die sich nach dem Übergang in das Duodenum bei dem pH-Wert des Darmsaftes schnell auflöst. Der pH-Wert des Darmsaftes beträgt 6,8 - 7,3.

Als Wirkstoff kann hierbei entweder die freie Thioctsäure oder - noch vorteilhafter - ein Salz der Thioctsäure eingesetzt werden.

Nachteilig ist die schlechte Freisetzung des Wirkstoffes R-Thioctsäure aus den daraus hergestellten Darreichungsformen. Bei der Freisetzungsprüfung nach dem Deutschen Arzneibuch, 10. Ausgabe (Blattrührermethode) oder der USP XXII (mit Apparat 2) ist die Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten entsprechend Beispiel 2a bei Verwendung von 0,06 N HCl als Freisetzungsmittel bei 37°C wie folgt:

Nach 15 Minuten: 6%

Nach 30 Minuten: 9%

Zerfallzeit: < 2 min

Dies steht im Gegensatz zum Verhalten von Tabletten aus dem Racemat der Thioctsäure, die bei gleicher Zusammensetzung der Tabletten folgende Freisetzung des Wirkstoffes zeigen (Methode wie oben):

Nach 15 Minuten: 99%

Nach 30 Minuten: 100%

Zerfallzeit: 2,5 min

Überraschend zeigte es sich, daß bei Verwendung der festen Salze der R-Thioctsäure zur Herstellung der Tabletten entsprechend Beispiel 3 wieder gute Freisetzungswerte erhalten werden (Methode wie oben):

Nach 15 Minuten: 75%

Nach 30 Minuten: 88%

Zerfallzeit: < 1 min

Als Salzbildner kommen zum Beispiel übliche Basen beziehungsweise Kationen in Frage, die in der Salzform physiolo-

gisch verträglich sind. Beispiele hierfür sind: Alkali- oder Erdalkalimetalle, wie beispielsweise Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Ammoniumhydroxid, basische Aminosäuren wie beispielsweise Ornithin, Cystin, Methionin, Arginin und Lysin, Amine der Formel  $N R_1 R_2 R_3$ , worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C1-C4-Alkyl, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, oder C1-C4-Oxyalkyl bedeuten, wie beispielsweise Mono- und Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol; Alkylendiamine mit einer Alkylenkette aus 2 bis 6-C-Atomen wie beispielsweise Ethylendiamin oder Hexamethylenetetramin, gesättigte cyclische Aminoverbindungen mit 4-6 Ringkohlenstoffatomen wie beispielsweise Piperidin, Piperazin, Pyrrolidon, Morpholin; N-Methylglucamin, Kreatin und Trometamol

Die Salzbildner sind in den oben genannten Patentschriften bereits allgemein aufgeführt, ohne daß jedoch auf die Herstellung der Salze und deren besondere Eignung für die Herstellung von bestimmten Darreichungsformen eingegangen wird.

Flüssige Darreichungsformen mit dem Trometamol-, Lysin- und Ethylendiaminsalz der R-Thioctsäure sind in verschiedenen Patentanmeldungen beschrieben, beispielsweise in EP 427 246 EP 427 247, EP 530 446.

Hierbei handelt es sich jedoch ausnahmslos um Lösungen, bei denen das Salz durch Zusammengeben von R-Thioctsäure und der entsprechenden Base in Lösung gebildet wird. Das Salz selbst wird dabei nicht isoliert, tritt also in kristalliner Form nicht auf. Darüber hinaus wird regelmäßig die Base im Überschuß eingesetzt, so daß ein reines Salz nicht isolierbar wäre.

Salze von R-Thioctsäure mit L-Lysin und L-Arginin sind im spanischen Patent 313 056 erwähnt. Es fehlen jedoch Angaben zur Herstellung und Charakterisierung der Salze und der Hinweis auf die bessere Freisetzung und Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes aus daraus hergestellten Darreichungsformen.

Darreichungsformen mit verbesserter Bioverfügbarkeit der racemischen Thioctsäure lassen sich ebenfalls dadurch erreichen, daß sie feste Salze der Thioctsäure statt der bisher eingesetzten freien Säure enthalten. Auch hier ist die Bioverfügbarkeit überraschenderweise gegenüber den Darreichungsformen mit der freien Thioctsäure erhöht. Als Salzbildner können auch hier die oben angegebenen Salzbildner fungieren. Darreichungsformen mit diesen festen Salzen zur peroralen Anwendung sind neu und bisher nicht beschrieben. Die Salzbildner sind zwar in verschiedenen Patentschriften bereits allgemein aufgeführt, ohne daß jedoch auf deren besondere Eignung zur Herstellung bestimmter Darreichungsformen eingegangen wird.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin alle Darreichungsformen, enthaltend feste Salze der R-Thioctsäure, die sich durch eine bessere wirkstofffreisetzung und bessere Bioverfügbarkeit auszeichnen als Darreichungsformen aus R-Thioctsäure.

Die Darreichungsformen aus Salzen der R-Thioctsäure haben gegenüber den Darreichungsformen aus freier R-Thioctsäure nicht nur den Vorteil der besseren Freisetzung und Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes, sondern darüber hinaus auch den Vorteil der leichteren Herstellbarkeit:

Bei der Herstellung von Darreichungsformen aus R-Thioctsäure kommt es durch den niedrigeren Schmelzpunkt des Wirkstoffes von 50,6 - 50,7°C sowohl bei der Herstellung von Formlingen als auch bei deren Weiterverarbeitung, beispielsweise beim Auftragen eines geschmacksschützenden Überzugs, leicht zum Sintern des Wirkstoffes. Das Sintern des Wirkstoffes, beispielsweise bei der Anwendung von leicht erhöhten Temperaturen, wie sie zum Trocknen und Verfestigen des Überzugs erforderlich sind, führt zur Reduzierung der Porosität, im Extremfall sogar zum völligen Durchsintern des Formlings. Dies führt dazu, daß sich der Formling (Tablette, Pellet, Granulat) nur noch extrem langsam im Magen-Darmtrakt auflöst. Daraus resultiert ebenfalls eine schlechte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes. Bei der Verwendung der Salze der R-Thioctsäure kommt es nicht zum Sintern und damit auch nicht zu einer Verschlechterung der Bioverfügbarkeit.

Darüber hinaus führt die Neigung zum Sintern der freien R-Thioctsäure bei der Tablettenpressung zum Kleben der Tabletten am Stempelwerkzeug, wenn Tabletten mit einem höheren Gehalt an Wirkstoff im Produktionsmaßstab hergestellt werden sollen. Dies kann soweit gehen, daß der Preßvorgang abgebrochen werden muß.

Die gleichzeitige Lösung der Probleme der schlechten Wirkstofffreisetzung und der komplizierten Herstellung der Darreichungsformen durch Verwendung der Salze der R-Thioctsäure anstatt der freien R-Thioctsäure ist überraschend.

Es muß dabei darauf hingewiesen werden, daß die beiden Probleme des Tablettenzerfalls und der Freisetzung nicht direkt miteinander verknüpft sind: Einwandfreie Tabletten ohne Sinterungserscheinungen zeigen trotz guter Zerfallseigenschaften eine schlechte Freisetzung des Wirkstoffes R-Thioctsäure, wie anhand des obigen Beispiels dargestellt wurde.

Als Darreichungsformen für die Salze der R-Thioctsäure können nicht nur Tabletten, Granulate, Inhalationspulver, Hartgelatine kapseln und Pellets aufgeführt werden, sondern auch Weichgelatine kapseln, Dosieraerosole, Suspensionen, Salben und Suppositorien, bei denen das Salz in einer Grundlage inkorporiert ist, beispielsweise in amphiphilen oder lipophilen Medien, Polyethylenglykol oder Treibmitteln.

Bei den letztgenannten Darreichungsformen kann im Vergleich zur R-Thioctsäure ebenfalls eine bessere Freisetzung aus der Grundlage beobachtet werden.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Darreichungsformen, enthaltend feste Salze der R-Thioctsäure. Die Darreichungsformen können entweder als Arzneimittel oder als Lebensmittelzusatzstoff Verwendung finden. Die Salze kön-

nen aus den oben beschriebenen Salzbildnern und R-Thioctsäure gebildet werden. Besonders bevorzugt sind die Salze aus R-Thioctsäure und Trometamol, L-Lysin, L-Arginin, Natriumhydroxid, Ammoniumhydroxid und Creatin. Die Herstellung erfolgt nach allgemein in der Technik bekannten Methoden, wie sie im Zusammenhang mit dem Racemat der Thioctsäure beispielsweise in DE-OS 16 95 358, dem französischen Patent 4630 M oder Beispiel 1 beschrieben sind.

Die analytischen Kennzahlen einiger der als besonders bevorzugt geltend 116 - 118 °C en Salze sind:

Säure	Salzbildner	Schmelzpunkt
R-Thioctsäure	Trometamol	116 - 118 °C
	Natriumhydroxid	247 - 257 °C (Zersetzung)
	ohne (freie Säure)	50,6 - 50,7 °C
Racemische Thioctsäure	Trometamol	120°C
	ohne (freie Säure)	60,5°C

Bei Einsatz von optisch aktiven Salzbildnern kann ein weiterer Vorteil genutzt werden:

Es ist möglich, racemische Thioctsäure mit dem optisch aktiven Salzbildner umzusetzen zu den R- und S-Thioctsäure-Salzen. Diese können aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften getrennt und anschließend direkt zu den Darreichungsformen weiterverarbeitet werden, wobei sich eine Freisetzung der R- beziehungsweise S-Thioctsäure erübrigt. Als Salzbildner können beispielsweise eingesetzt werden: L-Lysin, L-Arginin, D(-)-N-Methylglucamin.

Die Herstellung der Darreichungsformen erfolgt nach den hierfür üblichen Standardmethoden, wie sie beispielsweise in dem Standardwerk Sucker, Fuchs, Speiser Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag Stuttgart, 1978, beschrieben sind.

Die Magensaftresistenz der Darreichungsformen wird entweder erzielt durch Einbettung des Wirkstoffs in anionische Polymere beispielsweise mit einem  $pK_s$ -Wert von 5,0 bis 5,5 und nachfolgende Herstellung entsprechender Darreichungsformen unter Verwendung dieser Einbettung. Die übliche Methode zur Erzielung einer Magensaftresistenz von Formulierungen ist jedoch deren Überziehung mit anionischen Polymeren beispielsweise mit einem  $pK_s$ -Wert von 5,0 bis 5,5, die sich erst bei einem pH-Wert von minimal 5,0 beginnen aufzulösen.

Als solche Substanzen wären beispielsweise zu nennen: Schellack Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Handelsprodukt beispielsweise HP 55/Hersteller: Shinetsu Chemical Company, Tokio), Celluloseacetatphthalat (Handelsprodukt beispielsweise Aquateric/Hersteller: FMC Export Corporation, Philadelphia, USA), Polyvinylacetatphthalat, Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern (Handelsprodukte beispielsweise Eudragit L und Eudragit S-Typen sowie Eudragit L 30 D/Hersteller: Rhöm Pharma). Die Herstellung der Darreichungsformen erfolgt nach den hierfür üblichen Standardmethoden, wie sie beispielsweise in dem Standardwerk Sucker, Fuchs, Speiser Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag Stuttgart 1978, beschrieben sind sowie in Bauer, Lehmann, Osterwald Rothgang Überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988.

Die Prüfung auf Magensaftresistenz erfolgt nach der Methode der USP XXII, (701) Disintegration, wobei die Darreichungsformen eine Resistenz gegenüber künstlichem Magensaft über zwei Stunden zeigen müssen, mindestens jedoch über 30 Minuten.

#### Beispiel 1:

##### Synthese von Salzen der Thioctsäure

1 Äquivalent der Base wird in Ethanol suspendiert, auf ca. 50 °C erwärmt und unter Rühren mit 1 Äquivalent Thioctsäure versetzt. Anschließend wird noch kurz nachgerührt, die Lösung abgekühlt, wobei das Salz langsam auskristallisiert. Nach vollständiger Kristallisation wird das Salz abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

#### Beispiel 2:

Tabletten mit 221,3 mg Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

224,00 g Natriumsalz der R-Thioctsäure, 168,00 g Lactose, 83,40 g mikrokristalline Cellulose, 30,24 g Maisstärke und 10,08 g Poly(1vinyl-2-pyrrolidon) werden gesiebt, gemischt und mit gereinigtem Wasser befeuchtet. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch über ein Lochsieb granuliert. Im Anschluß daran wird das feuchte Granulat im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Danach werden 35,32 g mikrokristalline Cellulose, 2,24 g hochdisperses Siliciumdioxid

und 6,72 g Magnesiumstearat gesiebt und mit dem trockenen Granulat vermischt. Die so entstandene Preßmasse wird mit Hilfe einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

Eine Tablette wiegt 553,3 mg und enthält 221,3 mg Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioct-säure.

#### Beispiel 2a:

Vergleichsbeispiel: Tabletten mit 200 mg R-Thioctsäure

224,00 g R-Thioctsäure, 168,00 g Lactose, 83,40 g mikrokristalline Cellulose, 30,24 g Maisstärke und 10,08 g Poly(1vinyl-2-pyrrolidon) werden gesiebt, gemischt und mit gereinigtem Wasser befeuchtet. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch über ein Lochsieb granuliert. Im Anschluß daran wird das feuchte Granulat im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Danach werden 35,32 g mikrokristalline Cellulose, 2,24 g hochdisperses Siliciumdioxid und 6,72 g Magnesiumstearat gesiebt und mit dem trockenen Granulat vermischt. Die so entstandene Preßmasse wird mit Hilfe einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

Eine Tablette wiegt 500,0 mg und enthält 200,0 mg R-Thioctsäure.

#### Beispiel 3:

Tabletten mit 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure.

224,00 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure, 168,00 g Lactose, 83,40 g mikrokristalline Cellulose, 30,24 g Maisstärke und 10,08 g Poly(1vinyl-2-pyrrolidon) werden gesiebt, gemischt und mit gereinigtem Wasser befeuchtet. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch über ein Lochsieb granuliert. Im Anschluß daran wird das feuchte Granulat im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Danach werden 35,32 g mikrokristalline Cellulose, 2,24 g hochdisperses Siliciumdioxid und 6,72 g Magnesiumstearat gesiebt und mit dem trockenen Granulat vermischt. Die so entstandene Preßmasse wird mit Hilfe einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

Eine Tablette wiegt 793,5 mg und enthält 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure.

#### Beispiel 4:

Hartgelatine kapseln mit 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

Zunächst werden 3,34 g Hydroxypropylcellulose in 34 g gereinigtes Wasser gegeben und unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Diese Lösung ist die Granulierlösung. Danach werden 100,00 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure und 6,66 g Hydroxypropylcellulose, niedrig substituiert, gesiebt, gemischt und mit der Granulierlösung befeuchtet. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch über ein Lochsieb granuliert. Im Anschluß daran wird das feuchte Granulat im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Danach werden 4,00 g Magnesiumstearat gesiebt und mit dem trockenen Granulat vermischt. Die so entstandene Kapselmasse wird mit Hilfe einer Kapselmaschine zu 361,8 mg in Hartgelatine kapseln Größe 1 gefüllt. Eine Kapsel enthält 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

#### Beispiel 5:

Inhalationspulver mit 15,87 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 10 mg R-Thioctsäure

158,7 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure, mikronisiert, werden mit 200 g Lactose-Monohydrat der mittleren Korngröße von 100 µm gemischt und die Mischung zu 35,87 mg in Hartgelatine kapseln der Größe 2 gefüllt.

Die Kapseln werden in handelsübliche Pulverinhalatoren eingelegt und durch die Einatemluft des Patienten entleert.

Eine Kapsel enthält 15,87 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 10 mg R-Thioctsäure.

#### Beispiel 6:

Weichgelatine kapseln mit 158,7 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 100 mg R-Thioctsäure

Aus 2100 g mittelkettigen Triglyceriden (Handelsname: Miglyol 812-Neutralöl; Hersteller: Dynamit Nobel) und 700 g Hartfett (Handelsname: Witepsol H 15; Hersteller: Dynamit Nobel) wird eine Lösung hergestellt. In diese Lösung

werden 2000 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure gleichmäßig eingearbeitet. Die erhaltene Suspension wird in üblicher Weise in Weichgelatine kapseln gefüllt, indem pro Kapsel 380,9 mg der Suspension eingesetzt werden.

Eine Kapsel enthält 158,7 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure.

**Beispiel 7:**

Orale Suspension mit 7,94 % Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 5 % R-Thioctsäure

In 800 g mittelkettige Triglyceride (Handelsname Miglyol 812-Neutralöl Hersteller: Dynamit Nobel) werden 65 g Hochdisperses, amorphes, hydrophobes Siliciumdioxid (Handelsname Aerosil 972; Hersteller Degussa, Frankfurt), 1 g gemahlenes Saccharin-Natrium und 3 g gemahlenes Natriumcyclamat eingerührt und homogenisiert.

Nach Zusatz von 1 g Schokoladen- und 1 g Anisaroma werden 79,4 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure eingerührt und homogenisiert.

Anschließend wird mit mittelkettigen Triglyceriden auf 1033 g, entsprechend 1 Liter aufgefüllt und gemischt. 5 ml der Suspension enthalten 397 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 250 mg R-Thioctsäure.

**Beispiel 8:**

Suppositorien mit 221,3 mg Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

404,2 g Natriumsalz der R-Thioctsäure werden in 3,376 kg geschmolzenem Hartfett\* (s. Europäisches Arzneibuch) suspendiert. Nach Homogenisierung wird die Suspension in üblicher Weise in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,07 g enthält 221,3 mg Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

**Beispiel 9:**

Salbe mit 1,11 % Natriumsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 1 % R-Thioctsäure

779,5 g weißes Vaseline und 30 g Polyoxyethylen-20-stearylether (Handelsname: Brij® 78) werden bei einer Temperatur von etwa 75°C zusammengeschmolzen. 10,89 g Natriumsalz der R-Thioctsäure werden in 161 g dickflüssigem Paraffin suspendiert. Dieser Suspension wird die oben erhaltene Schmelze unter Rühren zugegeben. Anschließend wird die Salbe unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

**Beispiel 10:**

Dosieraerosol mit 3,97 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 2,5 mg R-Thioctsäure pro Hub

1000 g 2 H-Heptafluorpropan (= Treibmittel 227) werden auf eine Temperatur von etwa -55°C abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung aus 11,7 g Polyoxyethylen-25-glyceryltriolate (Handelsname: Tagat TO, Goldschmidt AG) in 11,7 g absolutem Ethanol versetzt. Anschließend werden 33,2 g mikronisiertes Trometamolsalz der R-Thioctsäure, 0,9 g mikronisiertes Saccharin Natrium und 6,75 g Pfefferminzöl zugesetzt und die entstandene Suspension homogenisiert. Unter weiterem Rühren und Kühlen wird die Suspension mit gekühltem Treibmittel 227 auf 1170,0 g aufgefüllt und sodann in Metalldosen abgefüllt, die mit Dosierventilen verschlossen werden, welche pro Hub 100 µl der Suspension freisetzen. Pro Hub werden damit 3,97 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 2,5 mg R-Thioctsäure freigesetzt.

**Beispiel 11:**

Pellets mit 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

Zunächst werden 634,8 g Trometamolsalz der R-Thioctsäure, 33,2 g Natriumcarboxymethylcellulose und 530,0 g mikrokristalline Cellulose gesiebt, gemischt und mit 500,0 g Wasser befeuchtet und angeteigt. Anschließend wird das befeuchtete Gemisch im Extruder zu Strängen geformt, die im Anschluß daran im Spheronizer zu kurzen Zylindern gebrochen und zu Pellets ausgerundet werden. Danach werden die feuchten Pellets im Wirbelschichtgranulator getrocknet.

\*) Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di-, und Triglyceriden der gesättigten Fettsäuren von C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> bis C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>.

Die so entstandenen Pellets können mit Hilfe einer Kapselmaschine zu 599 mg in Hartgelatinekapseln Größe 0 gefüllt werden. Eine Kapsel enthält 317,4 mg Trometamolsalz der R-Thioctsäure, entsprechend 200 mg R-Thioctsäure

#### Beispiel 12

Hartgelatinekapseln mit 158,7 mg Trometamolsalz der Thioctsäure, entsprechend 100 mg Thioctsäure

158,7 g Trometamolsalz der Thioctsäure werden mit 107,5 g mikrokristalliner Cellulose, 1,3 g hochdispersem Siliciumdioxid und 2,5 g Magnesiumstearat gemischt. Die Mischung wird zu jeweils 270 mg in Hartgelatinekapseln gefüllt.

#### Beispiel 13

Magensaftresistente Tabletten mit 221 mg Natriumsalz der Thioctsäure, entsprechend 200 mg Thioctsäure

221 g Natriumsalz der Thioctsäure, 100 g Lactose Monohydrat, 100 g mikrokristalline Cellulose, 21,5 g Maisstärke, 5 g Magnesiumstearat und 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid werden gemischt und die Mischung zu bikonvexen Tabletten vom Gewicht 450 mg und einem Durchmesser von 11 mm gepreßt.

2 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Handelsname: HP 55, Shinetsu) werden in einer Mischung von 20 g absolutem Ethanol und 30 g Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird in üblicher Weise in einem Wirbelschicht-Coater auf die Tabletten gesprüht, wobei der Coater mit einem geschlossenen Kreislauf zur Wiedergewinnung des Lösungsmittels und mit einer Inertisierung mittels Stickstoff versehen ist. Nach dem Trocknen werden die Tabletten entsprechend den Vorschriften der USP XXII auf Magensaftresistenz geprüft, wobei als Prüflüssigkeit 0,1 N HCl bei 37°C eingesetzt wird. Mit der oben angegebenen Lösung werden die Tabletten so lange weiter besprüht und getrocknet, bis die Magensaftresistenz erreicht ist.

#### Beispiel 14

Magensaftresistente Tabletten mit 200 mg Thioctsäure

200 g Thioctsäure werden mit 100 g Lactose-Monohydrat, 100 g mikrokristalliner Cellulose, 20 g Maisstärke gemischt und die Mischung mit einer Lösung von 5 g Polyvidon K 25 in 60 g gereinigtem Wasser angefeuchtet. Falls erforderlich, wird zur Erzielung einer granulierungsfähigen Masse mit gereinigtem Wasser nachgefeuchtet und die erhaltene Masse durch ein Sieb der Maschenweite 2 mm granuliert. Nach dem Trocknen wird das Granulat durch ein Sieb der Maschenweite 1 mm gegeben und mit 5 g Magnesiumstearat sowie 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid gemischt. Die Mischung wird zu bikonvexen Tabletten mit einem Gewicht von 432,5 mg und einem Durchmesser von 11 mm gepreßt.

2 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Handelsname: HP 55, Shinetsu) werden in einer Mischung von 20 g absolutem Ethanol und 30 g Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird in üblicher Weise in einem Wirbelschicht-Coater auf die Tabletten gesprüht, wobei der Coater mit einem geschlossenen Kreislauf zur Wiedergewinnung des Lösungsmittels und mit einer Inertisierung mittels Stickstoff versehen ist.

Nach dem Trocknen werden die Tabletten entsprechend den Vorschriften der USP XXII auf Magensaftresistenz geprüft, wobei als Prüflüssigkeit 0,1 N HCl bei 37°C eingesetzt wird. Mit der oben angegebenen Lösung werden die Tabletten so lange besprüht und getrocknet, bis die Magensaftresistenz erreicht ist.

#### Beispiel 15

Tabletten mit 663 mg Natriumsalz der Thioctsäure, entsprechend 600 mg Thioctsäure

1326 g Natriumsalz der Thioctsäure werden mit 200 g mikrokristalliner Cellulose, 52 g Maisstärke, 8 g Hochdisperses Siliciumdioxid und 14 g Magnesiumstearat gemischt und die Mischung zu Oblong-Tabletten vom Gewicht 800 mg verpreßt.

Die Tabletten können anschließend in üblicher Weise mit einem magensaftlöslichen oder magensaftpermeablen oder entsprechend Beispiel 13 mit einem magensaftresistenten Überzug versehen werden.

#### Patentansprüche

1. Darreichungsformen zur peroralen Anwendung, enthaltend physiologisch verträgliche feste Salze von Thioctsäure, ausgenommen das Calciumsalz, das Aluminiumsalz sowie Aminosäuresalze in der Menge von 0,1 mg bis 250 mg.
2. Magensaftresistente Darreichungsformen zur peroralen Anwendung enthaltend Thioctsäure

3. Magensaftresistente Darreichungsformen zur peroralen Anwendung enthaltend physiologisch verträgliche Salze der Thioctsäure
4. Darreichungsformen nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees oder Granulate sind.
5. Darreichungsformen enthaltend feste Salze von R-Thioctsäure.
6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie feste Salze von R-Thioctsäure zusammen mit üblichen Trägern, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln enthält.
7. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Salzbildner die Basen Alkali- oder Erdalkalimetalle, Ammoniumhydroxid, basische Aminosäuren wie Ornithin, Cystin, Methionin, Arginin und Lysin, Amine der Formel N R1 R2 R3, worin die Reste R1, R2 und R3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C1-C4-Alkyl oder C1-C4-Oxyalkyl bedeuten wie mit einer Alkylenkette aus 2 bis 6-C-Atomen wie Ethylendiamin oder Hexamethylentetramin, Pyrrolidon, Morpholin; N-Methylglucamin, Kreatin und Trometamol eingesetzt werden.
8. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche zur Verwendung als Arzneimittel oder Lebensmittelzusatzstoff



(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen d s brevets



(11)

**EP 0 702 953 A3**

(12)

## **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(88) Veröffentlichungstag A3:  
**02.05.1997 Patentblatt 1997/18**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 31/385**

(43) Veröffentlichungstag A2:  
**27.03.1996 Patentblatt 1996/13**

(21) Anmeldenummer: **95112892.5**

(22) Anmeldetag: **17.08.1995**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL  
PT SE**

(30) Priorität: **22.09.1994 DE 4433764**

(71) Anmelder: **ASTA Medica Aktiengesellschaft  
D-01277 Dresden (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Hettche, Helmut, Dr.  
D-63128 Dietzenbach (DE)**  
• **Rischer, Matthias, Dr.  
D-63477 Maintal (DE)**  
• **Sarlikiotis, Werner, Dr.  
D-60316 Frankfurt (DE)**

(54) **Darreichungsformen enthaltend Thioctsäure, oder feste Salze von Thioctsäure mit  
verbesserter Freisetzung und Bioverfügbarkeit**

(57) Neue, vorteilhafte Darreichungsformen der Thioctsäure und ihrer Enantiomere sowie Salze der Thioctsäure werden beschrieben. Die erfindungsgemäßen galenischen Formulierungen dienen zur Herstellung von Arzneiformen, die den Wirkstoff schneller als bisher freisetzen und die über eine höhere Bioverfügbarkeit verfügen.

**EP 0 702 953 A3**



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 95 11 2892

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Y,D	EP-A-0 530 446 (ASTA MEDICA AG) 10.März 1993	1,4-8	A61K31/385
X	* Seite 5 - Seite 6; Beispiele 1,2 * ---	2-8	
Y,D	EP-A-0 427 247 (ASTA PHARMA AG) 15.Mai 1991	1,4-8	
X	* Spalte 15 - Spalte 16; Beispiele 1,2 * ---	2-8	
Y,D	EP-A-0 427 246 (ASTA PHARMA AG) 15.Mai 1991	1,4-8	
	* Seite 16; Beispiel 2 * ---		
X,P	DE-A-43 17 646 (ASTA MEDICA AG) 1.Dezember 1994	1,4-8	
	* das ganze Dokument * ---		
P,X	DE-A-43 43 593 (ASTA MEDICA AG) 22.Juni 1995	5,6	
	* das ganze Dokument * -----		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchesort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>11. Februar 1997</b>	Prüfer <b>Herrera, S</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EP 0 FORM 150 03/92 (PWL/03)



Europäisches  
Patentamt

### GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden.
- namlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

### MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen.

namlich:

siehe Seite -B-

- ☒ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind.
- namlich Patentansprüche
- ☐ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen.
- namlich Patentansprüche



Europäisches  
Patentamt

EP 95 11 2892 -B-

# **MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG**

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung: sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Patentansprüche 1,5,6 (komplett),4,7,8 (teilweise)
2. Patentansprüche 2,3 (komplett),4,7,8 (teilweise)